

THESIS

MUNICH

1966

Die Mitoserate im Drüsenepithel des Endometrium
nach Applikation von Progestagenen und
Östrogen-Progestagen-Kombinationen.

Heide Tröger

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
400 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIE MITOSERATE IM DRÜSENEPITHEL DES ENDOMETRIUM
NACH APPLIKATION VON PROGESTAGENEN UND
ÖSTROGEN-PROGESTAGEN-KOMBINATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heide Tröger
aus Ellwangen/Jagst

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. R. KAISER
Korreferent:	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 10. 1966

MEINEN ELTERN

gewidmet

INHALT

	Seite
A. EINLEITUNG	7
B. ALLGEMEINER TEIL	
1. Synthetische Steroidhormone	8
2. Der Mitoseablauf	12
3. Die Mitoserate im Zyklusendometrium	13
C. METHODIK	
a) Mitosezählung	14
b) Endometriumbiopsie	14
c) Färbung	14
D. SPEZIELLER TEIL	
1. Die Mitoserate in den Endometriumdrüsen im normalen Zyklus und nach Verabreichung von Östrogen-Progestagen-Kombinationen	15
2. Die Mitoserate in den Endometriumdrüsen nach Applikation von Östrogenen und einer Östrogen-Progestagen-Kombination (Zweiphasenmethode)	22
3. Die Mitoserate in den Endometriumdrüsen nach fortlaufender Verabreichung von Progestagenen oder Östrogen-Progestagen-Kombinationen	26
4. Die Mitoserate in den Endometriumdrüsen bei dysfunktionellen Blutungen, vor und nach einer hormonalen Behandlung.	28
E. DISKUSSION	35
F. ZUSAMMENFASSUNG	38
G. LITERATUR	41

A. EINLEITUNG

Durch die Einwirkung von Sexualhormonen unterliegt die Corpusschleimhaut charakteristischen Veränderungen. Östrogene bewirken den Aufbau des Endometrium, Progesteron seine Differenzierung. In der Proliferationsphase finden in der Corpusschleimhaut, wie bei allen Wachstumsvorgängen, vermehrt Zellteilungen statt. Unter Progesteron schwinden in der Sekretionsphase die Mitosen. Den Einfluß der Gestagene auf die Mitosehäufigkeit von proliferierenden Endometriumdrüsen soll diese Arbeit ermitteln. Weiterhin soll geprüft werden, ob die in Mischpräparaten enthaltene Östrogenkomponente diese Gestagenwirkung beeinflußt.

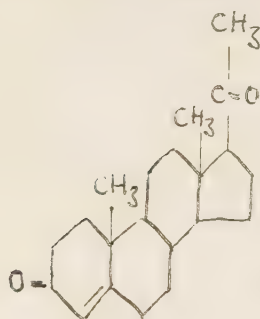
Die Progestagene, halbsynthetische Sexualhormone, finden seit der Entwicklung oral hochwirksamer Steroidabkömmlinge bei der Therapie von Funktionsstörungen immer mehr Anwendung. Auf Nebenwirkungen dieser hormonwirksamen Mittel, die an den Erfolgsorganen denselben Effekt wie Progesteron ausüben, wird daher mit Aufmerksamkeit geachtet. Kanzerogene Eigenschaften müssen ausgeschlossen werden. Deshalb interessierte die Frage, ob bei Applikation synthetischer Steroidhormone zur Ovulationshemmung und zur Behandlung dysfunktioneller Blutungen die Drüsenproliferation eine Änderung gegenüber der unbehandelten Corpusschleimhaut erfährt.

B. ALLGEMEINER TEIL

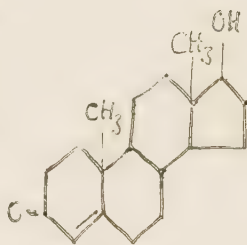
1. Die synthetischen Steroidhormone

Mit der Strukturaufklärung der männlichen und weiblichen Sexualhormone und deren chemischen Synthese haben Butenandt, Doisy, Marrian, Hohlweg u. a. die Grundlage der modernen Hormonforschung geschaffen. In der Folgezeit strebte man neben der Herstellung protrahiert wirkender Präparate für Injektionen und Implantationen vor allen Dingen die Entwicklung von Hormonen mit guter peroraler Wirksamkeit und Verträglichkeit an. Durch die Einführung von Keto- und Hydroxylgruppen ließ sich die biologische Wirksamkeit der Substanzen besonders dann erhöhen, wenn diese durch Alkylgruppen und Veresterung (Butenandt) vor schnellem Abbau geschützt werden.

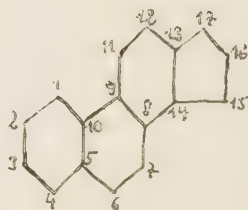
Die Ovarialhormone, die Östrogene und das Progesteron, zählen neben den Kortikoiden und Androgenen zur Gruppe der Steroidhormone. Ihr gemeinsames Grundskelett ist, wie allgemein bekannt, das Cyclopentanoperhydrophenantren oder Steran. Die spezifische biologische Wirkung der Substanzen kommt der Seitengruppe an C_{17} zu. Die Östrogene gehören zu den C_{18} -Steroiden (Östranderivate), Progesteron zu den C_{21} -Steroiden, und die Androgene werden von der Gruppe der C_{19} -Steroide umfaßt.



Progesteron



Testeron

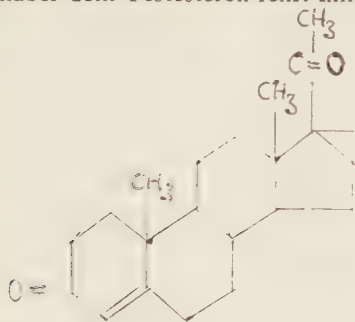


Steranring

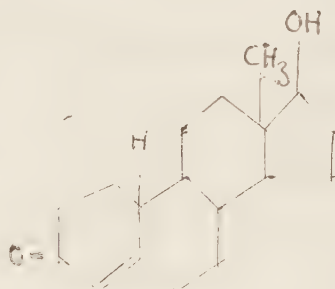
Die Erforschung der physiologischen, funktionellen Zusammenhänge und die Fortschritte der letzten Jahre bei der Herstellung von Hormonpräparaten ermöglichen eine erfolgreiche Behandlung gestörter Ovarialfunktionen, die durch Schwankungen im hormonal-nervösen Regulationsmechanismus hervorgerufen werden und sich vorwiegend am Endometrium auswirken. Als Grundsubstanz dient bei den synthetischen Östrogenen das Östradiol. Für die Herstellung von Präparaten mit Corpus-luteum-Wirkung mußte man von anderen Verbindungen ausgehen, da Progesteron selbst sofort inaktiviert und somit unwirksam wird. Erwähnt sei zunächst als Grundsubstanz halbsynthetischer Gestagene das

17 - Hydroxyprogesteron, das mit 21 C-Atomen zur Gruppe der Pregnenderivate gehört. Junkmann (18) konnte 1954 die starke und anhaltende Wirksamkeit des Kapronsäureesters nachweisen. Eine praktisch wichtige Rolle unter den oral wirksamen Pregnenderivaten spielen das Methylhydroxyprogesteronacetat und halogenisierte Derivate.

Die zweite Gruppe der Ausgangssubstanzen bilden Abkömmlinge aus der Testosteronreihe. Das Äthinyltestosteron, von seinen Entdeckern Hohlweg und Inhoffen (16) als Pregneninolon bezeichnet, zeigt gegenüber injiziertem Progesteron oral nur eine sehr geringe Gestagenwirkung. Die größte therapeutische Bedeutung als Grundsubstanz hochwirksamer Progestagene hat das 19-Nortestosteron gewonnen. Es besitzt 19 C-Atome und zählt zu den Androstenderivaten. Gegenüber dem Testosteron fehlt ihm das Radikal an C₁₉.



17 α - Hydroxyprogesteron



19-Nortestosteron

Die 19-Nortestosteronverbindungen haben also, obwohl dem Testosteron nahe verwandt, eine vorwiegend gestagene Wirkung. Eine stärkere androgene Wirksamkeit zeigen sie erst in hohen Dosen. Die wichtigsten Substanzen dieser Reihe sind Äthinyl-, Methyl- und Äthyl-Nortesteron. Nach Hertz, Tullner und Raffelt (12) sind sie dem Pregnenolon um das 3-5fache überlegen und üben, wie Hertz und Thomas (13) feststellten, in der gleichen Dosierung wie injiziertes Progesteron denselben Effekt aus. Nach Kaiser (19) sind sie diesem sogar um 1/4 überlegen. Ober und Weger (38) ermittelten zum Aufbau der Sekretionsphase eine physiologische Transformationsdosis von 200 mg Progesteron. Dieselbe Menge geben Staemmler (51) und Pots (48) für ÄNT an. Kaiser (19) erzielte mit einer Gesamtdosis von 150 mg jedes alkylierten Nortestosterons über 10 Tage mit entsprechendem Östrogenzusatz oral appliziert eine gute sekretorische Umwandlung des Endometrium. Bei höherer und längerer Medikation zeigt sich eine deciduale Umwandlung der Schleimhaut. Eine wesentliche Wirkungssteigerung erfahren die ÄNT-Derivate durch Veresterung mit Essigsäure. So zählt z. B. Äthinyl-Nortestosteronacetat zu den stärksten peroralen Gestagenen (Herrmann, 11).

Die Überlegenheit der Nortestosteronderivate gegenüber Progesteron und seinen Abkömmlingen, sowie gegenüber alkyliertem Testosteron verdeutlicht ein Vergleich über die Progestagenwirkung einiger synthetischer Steroidhormone in Tabelle 1.

Tabelle 1

Wirkungsvergleich einiger gestagener Präparate
(in Anlehnung an eine Tabelle von Herrmann)

Gestagen	Applikations- form	Transformations- dosis in mg
Progesteron	i. m.	200
Progesteron-Kristallsuspension	Depot i. m.	200
17 α - Hydroxyprogesteroncapronat	i. m.	250-500
17 α - Hydroxyprogesteronacetat	i. m.	250-500
17 α - Hydroxyprogesteronacetat	p. os	1000-2000
17 α - Aethinyl-19-Nortestosteronönanthat	i. m.	150
6 α - Methyl-17-acetoxypregesteron	p. os	40 - 50
17 α - Aethinyltestosteron	p. os	300
17 α - (Aethyl, Aethinyl, Methyl)-19-Nor- testosteron	p. os	100-150
17 α - Aethinyltestosteronacetat	p. os	200
17 α - Aethinyl-19-Nortestosteronacetat	p. os	50-60

Da die Progesteronwirkung auf das Endometrium von der gleichzeitigen Einwirkung kleiner Mengen von Östrogen abhängig ist, muß den physiologischen Verhältnissen gemäß zusammen mit den Gestagenen noch Östradiol im Verhältnis 10 bis 20 : 1 verabreicht werden. Es werden daher gestagenwirksame Präparate mit entsprechender Östrogenbeimischung als Östrogen-Progestagen-Kombinationen in den Handel gebracht. So ist bei Anovlar, Enovid und Lyndiol die notwendige Tagesdosis schon in 1 Tablette enthalten.

Ein breites Anwendungsgebiet finden die oralen Progestagene bei der Behandlung von dysfunktionellen Blutungen und zur Ovulationshemmung, da sie eine exakte

und individuelle Dosierung bei hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit erlauben.

Zu den Untersuchungen wurden folgende Progestagene und Oestrogen-Progestagen-Kombinationen verabreicht:

Tabelle 2

Gruppe	Verabreichungs- form	Chemische Bezeichnung	Einzel- dosis in mg	Handels- name	Firma
OESTROGENE					
	oral	Aethinyloestra- diol	0,05	Lynoral	Organon
		Methoxyaethi- nyloestradiol	0,05	Mestranol	Organon
PROGESTAGENE					
	oral	Aethinylnor- testosteron	5,0	Primolut N	Schering
		Aethinyl- oestrrenol	5,0	Orgametril	Organon
OESTROGEN -PROGESTAGEN- KOMBINATIONEN					
	oral	Aethinyl- Oestradiol+	0,05+4,0	Anovlar	Schering
		Aethinyl- nortestosteron- acetat			
		Aethinyl- oestradiol+	0,01+2,0	Primosiston	Schering
		Aethinyl- nortestosteron- acetat			
		Methoxy- aethinyl- oestradiol+	0,15+5,0	Lyndiol	Organon
		Aethinyloestrenol			
	Depot i. m.	Oestradiolmono- benzoat+Pro- gesteron-Kristallsusp.	10,0+200,0	Sistocyclin	Ciba

2. Der Mitoseablauf

Die Mitose, die die häufigste Art der Kern- und Zellteilung darstellt, ist eine indirekte Teilung. Sie erfolgt nach Verdoppelung der Chromosomen im Zellkern. Der ganze Vorgang spielt sich in vier Phasen ab, der Pro-, Meta-, Ana- und Telophase.

1. Die Prophase

Nach einer Vorbereitungsphase rundet sich die Zelle ab. Infolge Flüssigkeitsaufnahme vergrößert sich das Kernvolumen. Die einzelnen Chromosomen treten mit zunehmender Spiralisierung der Chromonemata in ihrer typischen Differenzierung deutlich hervor. Daraufhin teilen sich die Kernschleifen durch Längsspaltung. Mit dem Schwinden der Kernmembran mischen sich Kernsaft und Zytoplasma zum hellen Mixoplasma. Zwischen den beiden Zentriolen, die in die entgegengesetzten Richtungen der Kernperipherie auseinandergewichen sind, beginnt sich die Zentralspindel auszubilden. Sie heftet sich mit ihren Fasern an die Chromosomen an.

2. Metaphase

Nach der Metakinese bilden die Chromosomen an der Äquatorialebene den Mutterstern (Monaster). Die Schleifenschenkel sind jetzt voll ausgebildet.

3. Anaphase

Es ist das Stadium des Diasters, der Tochtersterne. Sie entstehen durch das Auseinanderweichen der Spalthälften der Kernschleifen. Diakinese genannt.

4. Telophase

Zuerst löst sich der Diaster auf, indem sich die Tochterchromosomen zusammenballen. Dieses Knäuel lockert sich bald auf, das Chromonema entspiralisiert sich. Um die von Kernsaft umgebenen Chromosomen bildet sich eine Kernmembran. Während dieses Vorgangs teilt sich der Zelleib.

Hinsichtlich der Dauer des Teilungsablaufs ergibt sich in den Beschreibungen eine Diskrepanz zwischen 30 Minuten und 2 1/2 Stunden, da sie von zahlreichen Milieufaktoren abhängig ist.

Wie Thuringer (53) feststellte, wird die Zahl der Mitosen durch ihr postmortales Auslaufen vor der Fixierung vermindert. Horstmann (17) konnte z. B. zeigen, daß die Mitoserate in der Epidermis des Präputium eines 17 Tage alten Knaben innerhalb von 15 Minuten um das 3 - 4fache gefallen war. Für den Teilungsablauf errechnete er eine Zeit von 30 ± 12 Minuten, die Pause zwischen den

12

mitotischen Teilungen betrug 670 ± 3000 Stunden.

3. Die Mitoserate im Zyklusendometrium

Nachdem durch die grundlegenden Arbeiten von Hitschmann und Adler (15), R. Meyer (33), R. Schröder (50) u. a. die vom Ovar abhängigen, morphologischen Veränderungen des Endometrium bekannt waren, wurden mit dem zyklisch wechselnden Auf- und Abbau der Funktionalis auch die Kernteilungen in den Zellen beobachtet. Seit den ersten Mitosezählungen von Marchand (30) 1904 weiß man, daß die Mitoserate zyklischen Schwankungen unterliegt. In der Proliferationsphase findet durch Zellteilung eine Vermehrung der Drüsen und der Stromazellen statt. Das Wachstum in der Sekretionsphase dagegen ist mehr durch eine Hypertrophie der Zellen gekennzeichnet.

Die ersten Mitosen sind am 4. - 6. Tag nach Regeneration des Oberflächenepithels feststellbar. Übereinstimmend beschreiben die Autoren eine Vermehrung der Kernteilungen mit zunehmender Schleimhautproliferation. In der zweiten Zyklushälfte nehmen die Mitosen zunächst ab, um im weiteren Verlauf der Sekretionsphase ganz zu verschwinden (Marchand, R. Schröder, Baniecki (2), Winter (55)).

Winter findet eine hohe Mitosezahl vom 7. - 10. Tag, die vom 10. - 14. Tag erheblich zurückgeht und dann rasch verschwindet. Ab dem 14. - 16., bzw. 16. - 18. Tag sollen keine Kernteilungen mehr nachzuweisen sein. In der Beschreibung werden in der Mitosefrequenz zwischen Drüsen und Stroma keine Unterschiede gemacht. Ober (39) dagegen erwähnt eine Verschiebung der Häufigkeitsverteilung in der Sekretionsphase. Zu Anfang stimmt demnach die Zahl der Mitosen in Drüsen und Stroma überein. Jedoch sind im Stroma Kernteilungen über den 16. Tag hinaus vorhanden und verschwinden erst nach dem 20. Tag. Das Maximum der Drüsenmitosen legt Schmidt-Matthiessen (49) auf den 14./15. Tag. Ahrens und Prinz (1) beschreiben es im Frühintervall nach einem raschen Anstieg der Gesamtzahl der Mitosen vom 6. Tag an. Die Zahl der Kernteilungen sinkt dann ab und erreicht im prämenstruellen Endometrium noch geringe Werte. Dabei sollen, wie auch Noyes und Mitarbeiter (36) feststellten, die Mehrzahl der Kernteilungen in der frühen Proliferationsphase im Drüsenepithel lokalisiert sein. Das Verhältnis zwischen Drüsen- und Stromamitosen ändert sich dann in der späteren Proliferations- und in der Sekretionsphase zugunsten des Stroma. Noyes gibt um den 25. Tag ein zweites Maximum der Stromamitosen an.

C. METHODIK

a) Die Mitosezählung

Die Mitoserate wurde in der vorliegenden Arbeit auf die Zahl der Kernteilungen festgelegt, die in 2000 Zellen gefunden werden. Im Endometrium wurden bei den vorliegenden Untersuchungen lediglich Mitosen im Drüsenepithel gezählt. Die Stromamitosen blieben unberücksichtigt.

b) Endometriumbiopsie

Zur Gewinnung der histologischen Präparate wurden teilweise Strichcurettagen durchgeführt, sowie Vollabrasiones, die klinisch indiziert waren. Die Probeabrasio lässt sich oft ohne Narkose und Dilatation durchführen. Obwohl der Schleimhautstreifen nur einen Ausschnitt des Endometrium darstellt, genügt er häufig zur Funktionsdiagnostik. Er enthält eine zur Bestimmung der Mitoserate ausreichende Drüsenzahl.

Nach Entnahme wird das Endometriumgewebe in 4%igem Formalin oder Bouin-scher Lösung fixiert.

c) Färbung

Die 7 μ dicken Gewebsschnitte wurden nach 3 Methoden angefärbt:

- 1.) Mit der Nuklealfärbung nach FEULGEN, einer elektiven Kernfärbung, werden nur die thymonukleinsäurehaltigen Substanzen im Chromatin des Zellkerns intensiv rotviolett gefärbt. Mitosen werden daher deutlicher sichtbar.
- 2.) Die Hämatoxilin-Eosinfärbung stellt die Kerne blau dar, den Plasmaleib in einem Rot-Ton.
- 3.) Die Periodic-Acid-Schiff-Reaktion (PAS) dient zur spezifischen Darstellung von Glycogen und Mucopolysacchariden in den Drüsenepithelien und -lumina. Sie hat die BESTsche Karminfärbung wegen ihrer Zuverlässigkeit verdrängt.

D. SPEZIELLER TEIL

1. Die Mitoserate in den Endometriumdrüsen im normalen Zyklus und nach Verabreichung von Östrogen-Progestagen-Kombinationen.

a) Normaler Zyklus

An 25 Präparaten von Endometrien mit bekanntem Zyklustag wurden die Kernteilungen in 2000 Drüsenepithelzellen gezählt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 3

Lfd. Nr.	Tag des Zyklus	Mitosen/2000 Drüsenzellen	Lfd. Nr.	Tag des Zyklus	Mitosen/2000 Drüsenzellen
1	5	3	14	11	12
2	6	7	15	12	11
3	7	15	16	12	9
4	8	20	17	12	9
5	9	23	18	13	7
6	9	24	19	13	7
7	9	25	20	14	6
8	10	16	21	14	5
9	10	14	22	15	6
10	10	16	23	15	6
11	11	12	24	16	6
12	11	13	25	16	4
13	11	12			

(Siehe Abb. 1 und 3)

(Siehe Diagramm 1, S. 34a)

b) Hemmzyklus

Nach postmenstrueller Applikation von Östrogen-Progestagen-Kombinationen wurden die Drüsenmitosen in 10 Fällen ausgezählt.

Da die orale Progestagenbehandlung zur Unterdrückung der Ovulation am günstigsten nach Regeneration der Schleimhautoberfläche (Pincus, Rock (46)) beginnt, erhielten die Frauen vom 4. Tag p. m. an fortlaufend 1 Anovlar/die. Die Patientinnen standen im Alter von 20 - 32 Jahren. Pelvipathie, Dysmenorrhoe und geringer Uterus myomatosus waren die Indikation für diese Therapie. Das Endometrium-

gewebe wurde am 6., 7., 8., 10. und am 16. Tag p.m. entnommen. Die Anzahl der Kernteilungsfiguren an diesen Tagen wird aus Tabelle 4 ersichtlich (siehe auch Diagramm 2, S.34a).

Tabelle 4

Fall	Tag des Zyklus	Vorausgegangene Behandlung (Anovlar)	Mitosen/2000 Drüsenzellen
1	6.	4. und 5. Tag je 1 Tablette	0
2	6.	4. und 5. Tag je 1 Tablette	1
3	7.	4. - 6. Tag je 1 Tablette	12
4	7.	4. - 6. Tag je 1 Tablette	11
5	8.	4. - 7. Tag je 1 Tablette	7
6	8.	4. - 7. Tag je 1 Tablette	8
7	8.	4. - 7. Tag je 1 Tablette	6
8	10.	4. - 9. Tag je 1 Tablette	0
9	16.	4. - 15. Tag je 1 Tablette	0
10	16.	4. - 15. Tag je 1 Tablette	0

Beschreibung der histologischen Befunde:

1. Fall: Am 6. Zyklustag der 26-jähr. Patientin finden sich nach 2 Tbl. Anovlar in den hochzylindrischen Drüsenepithelien des Endometrium keine Mitosen. Die Drüsen sind klein und englumig. Die Kerne stehen meist einreihig. Das Stroma erscheint sehr dicht.
Präp. Nr. (1586/64)
2. Fall: Ebenfalls am 6. Zyklustag nach 2 Tbl. Anovlar wurde die Strich-curette bei der 32-jähr. Patientin durchgeführt. In den Schleimhautdrüsen findet sich 1 Mitose. Einzelne Drüsen haben ein erweitertes Lumen. Ihre Epithelien, die vorwiegend kubisch sind, buchten sich ins Lumen vor. Die Kerne sind 1 - 2-reihig angeordnet. Das Stroma ist stellenweise ödematös aufgelockert.
Präp. Nr. (1080/64)
3. Fall: Die Uterusschleimhaut der 24-jähr. Patientin enthält am 7. Zyklustag nach 3 Tbl. Anovlar 12 Mitosen in den Drüsenepithelien, Sie zeigt bei unregelmäßiger Proliferation geringe Sekretionserscheinungen. Die basalen Abschnitte der zylindrischen Zellen enthalten PAS-positiv angefärbte Substanzen. Dabei stehen die Kerne einreihig. Subepithelial ist das Stroma aufgelockert, ansonsten dicht mit stellenweise leichter Ödematisierung.
Präp. Nr. (205/64)
4. Fall: Das Endometrium stammt bei der 28-jähr. Frau vom 7. Tag nach Einnahme von 3 Tabl. Anovlar. Die Drüsen sind unregelmäßig proliferiert. Die Epithelien weisen 11 Mitosen auf. Teilweise enthalten sie glykogenhaltige Substanzen. Das Stroma ist größtenteils dicht.
Präp. Nr. (1040/64)
5. Fall: Bei der 20-jähr. Patientin sind am 8. Zyklustag nach Einnahme von 4 Tbl. Anovlar 7 Mitosen in den Drüsen vorhanden. In dem proliferierenden Endometrium haben die Drüsen zylindrisches Epithel. Ihr Lumen ist erweitert. Die Zellkerne sind basalständig in einer Reihe angeordnet. Man findet ein ausgeprägtes Stroma-ödem vor. Vereinzelt Rundzellen (Siehe Abb. 2).
Präp. Nr. (1613/64)
6. Fall: In den Drüsen der Uterusschleimhaut der 30-jähr. Frau liegen am 8.Tag nach Verabreichung von 4 Tbl. Anovlar 8 Kernteilungsfiguren. Eine beginnende sekretorische Umwandlung der Drüsen zeigt sich in Form basaler Sekretvakuolen und PAS-pos. Substanzen in den Epithelien. Das Stroma ist zellreich, stellenweise jedoch ödematös aufgelockert. Es enthält Rundzellen.
Präp. Nr. (1483/64)

7. Fall: Am 8. Zyklustag lassen sich bei der 26-jähr. Patientin in den Drüsenepithelien nach Einnahme von 4 Tbl. Anovlar 6 Mitosen nachweisen. Die Drüsen mit erweitertem Lumen enthalten PAS-pos. Substanzen. Die Epithelkerne stehen 2-reihig. Eine Ödematisierung des Stroma ist deutlich erkennbar.
8. Fall: Der Endometriumstreifen wurde der 30-jähr. Patientin am 10. Zyklustag nach Verabreichung von insgesamt 5 Tbl. Anovlar entnommen. Drüsenmitosen sind nicht zu finden. Das histologische Bild zeigt zahlreiche Drüsen mit teilweise erweiterten Lumina. Einzelne Zellen des hochzylindrischen Epithels enthalten Sekretvakuolen oder haben unscharfe apikale Konturen und Sekret im Lumen. Die Kerne sind groß und liegen basal oder mittelständig. Im stark aufgelockerten Stroma, das an wenigen Stellen pseudodecidual umgewandelt erscheint, liegen zahlreiche englumige Gefäße (Siehe Abb. 4).
9. Fall: Bei der 26-jähr. Patientin weisen die Endometriumdrüsen am 16. Zyklustag nach Einnahme von insgesamt 12 Tbl. Anovlar keine Mitosen auf. Die zahlreichen weitlumigen Drüsen des Endometrium enthalten plumpe längsovale Kerne. Der apikale Zellrand ist stellenweise unscharf begrenzt. Einzelne Drüsen enthalten Sekret im Lumen. Das Stroma ist größtenteils aufgelockert und gefäßreich. An vereinzelt Stellen zeigt es pseudo-deciduale Umwandlung.
10. Fall: Der am 16. Zyklustag nach Verabreichung von 12 Tbl. Anovlar entnommene Gewebstreifen entstammt dem Endometrium einer 22-jähr. Patientin. In den zahlreichen Drüsen sind keine Mitosen vorhanden. Neben Sekretvakuolen findet man auch Sekretion ins Lumen. Im stark aufgelockerten Stroma liegen zahlreiche Gefäße verstreut. Geringfügige pseudodeciduale Umwandlung ist an einzelnen Stellen nachweisbar (Siehe Abb. 5).

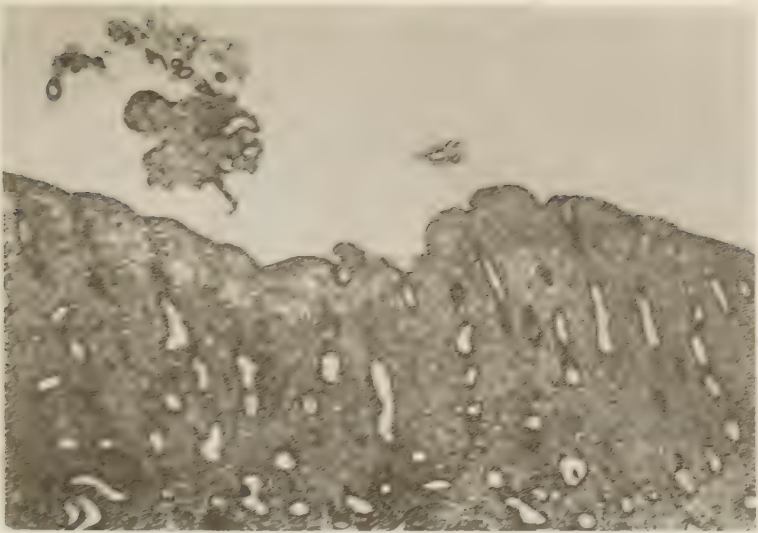


Abb. 1: 6. Zyklentag Präp.Nr. (664/63), H.E., Vergr. 40fach.

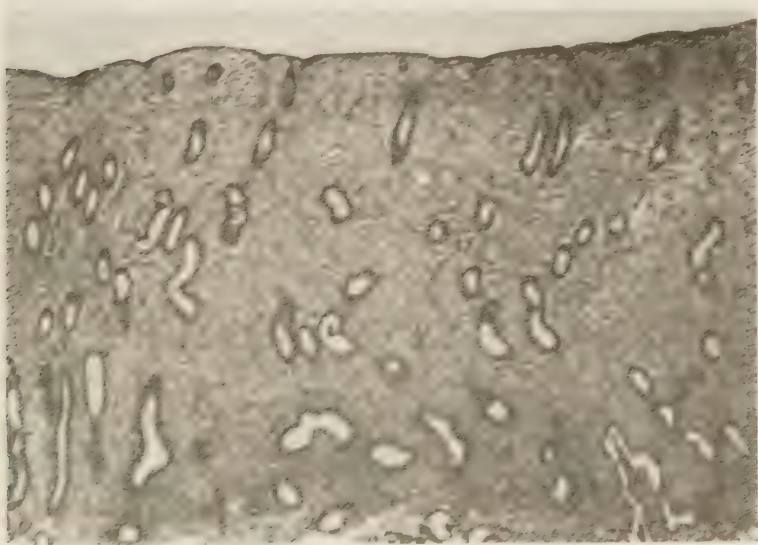


Abb. 2: 6. Zyklentag nach 4 Tabletten Anovlar.
Präp.Nr. (1613/64), H.E., Vergr. 40fach.

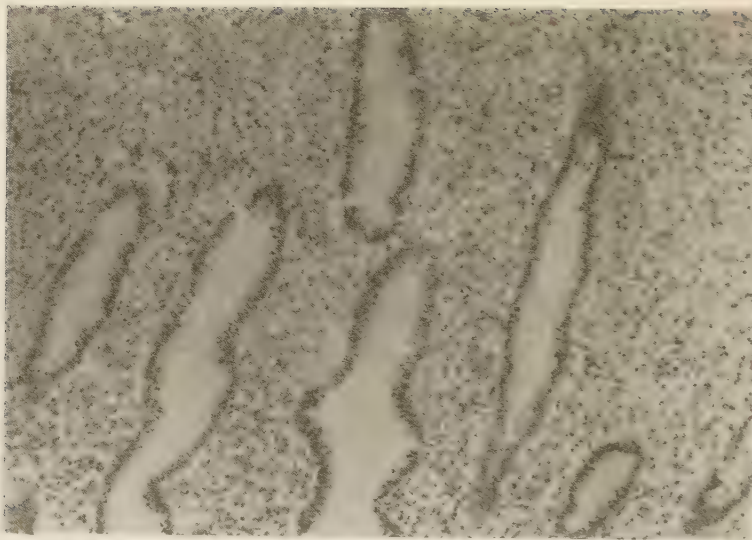


Abb. 3: 10. Zyklustag Präp. Nr. (933/64) 56). H.E., Vergr. 40fach

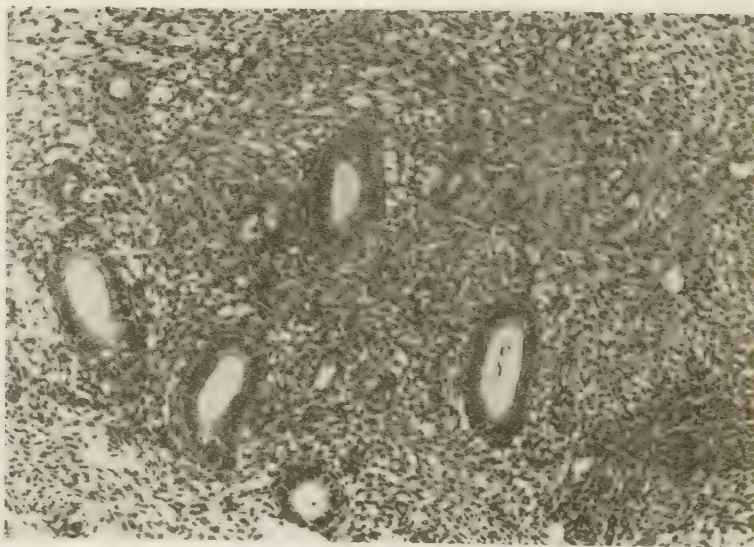


Abb. 4: 10. Zyklustag nach 5 Tabletten Anovlar
Präp. Nr. (933/64), H.E., Vergr. 40fach

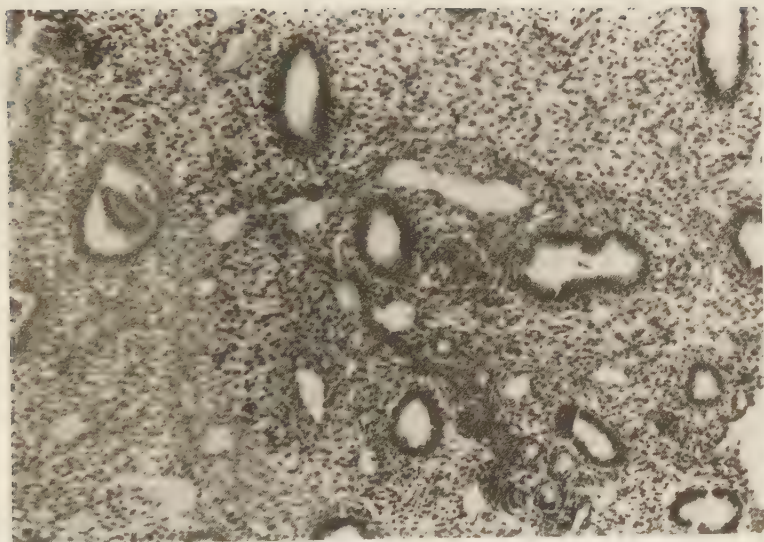


Abb. 5: 16. Zyklustag nach 12 Tabletten Anovlar.
Präp. Nr. (1084/64), H.E., Vergr. 40fach.

2. Die Mitoserate in den Endometriumdrüsen nach Applikation von Östrogenen und einer Östrogen-Progestagen-Kombination (Zweiphasenmethode)

Zur Ovulationshemmung wird neuerdings die Hormonapplikation nach dem Sequentialverfahren erprobt. Gegenüber der fortlaufenden Mischpräparat-Medikation kommt man den physiologischen Verhältnissen näher. Erst nach 10 - 15-täg. Verabreichung eines Östrogens wird über 5 - 10 Tage ein Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparat gegeben.

Nach dieser Zwei-Phasen-Methode wurden 4 Patientinnen behandelt. Sie waren 25 - 36 Jahre alt. In beiden Phasen wurden Endometriumbiopsien durchgeführt, die erste nach Östrogenmedikation, die zweite nach der anschließenden Progestagen-Östrogen-Applikation. Zwei Patientinnen hatten nach 15-täg. Einnahme von tägl. 75 µg Methoxyäthinylöstradiol, bzw. 50 µg Äthinylöstradiol (1 Tablette Lynoral) über 5 Tage tägl. 1 Tbl. Anovlar erhalten. Weitere zwei Patientinnen nahmen nach vorangegangener 10-täg. Östrogenapplikation dieses Mischpräparat 10 Tage lang ein.

Die Mitosezählung ergab die in Tabelle 5 aufgestellten Werte (siehe auch Diagramm 3, S.34a):

Tabelle 5

Fall	Tag des Zyklus	Tagesdosis	Behandlungsdauer	Mitosen/2000 Drüsenzellen
1	a) 15.	1 Lynoral	15 Tage	8
	b) 21.	1 Anovlar	5 Tage	2
2	a) 15.	75 µg Mestranol	15 Tage	7
	b) 21.	1 Anovlar	5 Tage	2
3	a) 10.	1 Lynoral	10 Tage	5
	b) 20.	1 Anovlar	10 Tage	0
4	a) 10.	1 Lynoral	10 Tage	5
	b) 20.	1 Anovlar	10 Tage	1

Beschreibung der histologischen Bilder:

1. Fall: a) Die 34-jähr. Patientin erhielt zunächst über 15 Tage 1 Tbl. Lynoral/die. Das Endometrium ist am 15. Zyklustag mit zahlreichen Drüsen stark proliferiert. Es werden 8 Mitosen gezählt. Die Epithelzellen sind hochzylindrisch, das Stroma ist aufgelockert.
- Präp. Nr.
(208/64)
- b) Der histologische Schnitt des Endometrium, das 5 Tage später am 21. Tag nach Verabreichung von 5 mal 1 Anovlar/die entnommen wurde, bietet das Bild einer sekretorischen Umwandlung. Es werden 2 Mitosen gezählt. Die hochzylindrischen Drüsenepithelien enthalten Sekretvakuolen bei großen, mehrreihig liegenden Kernen und zeigen Einbuchtungen ins Lumen. Im Stroma hat sich ein Ödem ausgebildet. Deutlich treten die Kerne im hellen Plasma der Stromazellen hervor. Zahlreiche dünnwandige Gefäße sind erkennbar.
- Präp. Nr.
(298/64)
2. Fall: a) Bei der 25-jähr. Patientin wurde die erste Endometriumbiopsie am 15. Tag nach Verabreichung von 75 µg Mestranol tägl. durchgeführt. Die Auszählung ergab 7 Mitosen. Die Schleimhaut zeigt eine mangelhafte Proliferation mit eng- und weitlumigen Drüsen. Im zylindrischen Epithel sind die Kerne mehrreihig angeordnet. Das Stroma ist ödematös aufgelockert und läßt Spiralarterien erkennen (Siehe Abb. 6).
- Präp. Nr.
(2201/63)
- b) Der Schleimhautstreifen, der nach anschließender 5-täg. Einnahme von 1 Tbl. Anovlar am 21. Zyklustag entnommen wurde, zeigt ein transformierendes Endometrium. Es werden 2 Mitosen gefunden. Die Drüsen weisen entweder einen unscharfen apikalen Zellrand und im Lumen Sekret auf, oder sie haben Sekretvakuolen in ihrem Zylinderepithel. Im aufgelockerten Stroma liegen erweiterte Gefäße (Siehe Abb. 7).
- Präp. Nr.
(2286/63)
3. Fall: a) Das histologische Bild zeigt bei dieser 36-jährigen Patientin nach 10-tägiger Behandlung mit 1 Tbl. Lynoral täglich ein proliferierendes Endometrium. Die Drüsen haben ein hochzylindrisches Epithel mit mehrreihig angeordneten Kernen und vereinzelt helle Zellen. Das Stroma ist ödematös aufgelockert.
- Präp. Nr.
(1784/63)
- b) Nach anschließender Verabfolgung von täglich 1 Tbl. Anovlar über 10 Tage liegt eine sekretorisch umgewandelte Schleimhaut vor. Das Epithel der Drüsen ist kubisch. Mitosen werden nicht gefunden. Bei angedeuteter Sägeblattstruktur der Drüsen enthalten
- Präp. Nr.
(1853/63)

die Lumina PAS-pos. Mucopolysaccharide. Im stark aufgelockerten Stroma liegen zahlreiche, erweiterte Gefäße.

4. Fall: a) Die 30-jähr. Patientin nahm über 10 Tage 1 Tbl. Lynoral/die ein. Es werden 5 Mitosen gezählt. Das Endometrium zeigt eine Proliferation mit eng- und weitlumigen Drüsen. Die Epithelzellen sind hochzylindrisch.
- Präp. Nr. (2728/60)
- b) 10 Tage später ist die Uterusschleimhaut nach 10 Tbl. Anovlar sekretorisch umgewandelt. Mitosen werden nicht gefunden. Das weite Lumen der Drüsen ist mit PAS-pos. Substanzen angefüllt. Das Epithel ist kubisch, das Stroma stark aufgelockert und enthält weite, dünnwandige Gefäße.
- Präp. Nr. (2838/60)

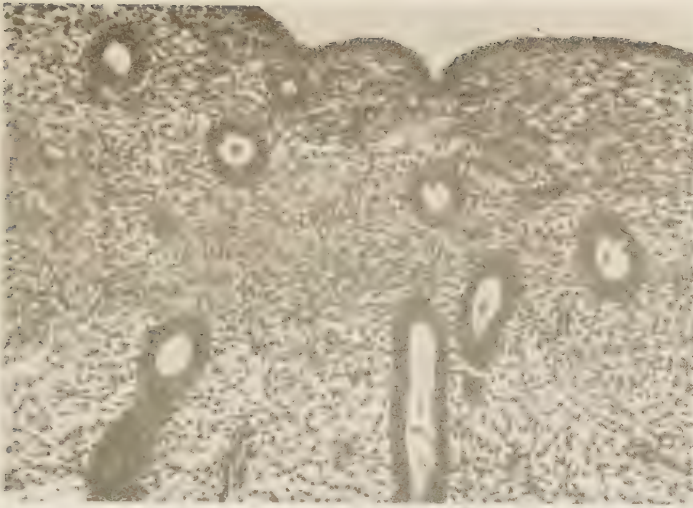


Abb. 6: 15. Zyklustag nach 75 µg Mestranol täglich.
Präp. Nr. (2201/63), H.E., Vergr. 40mal

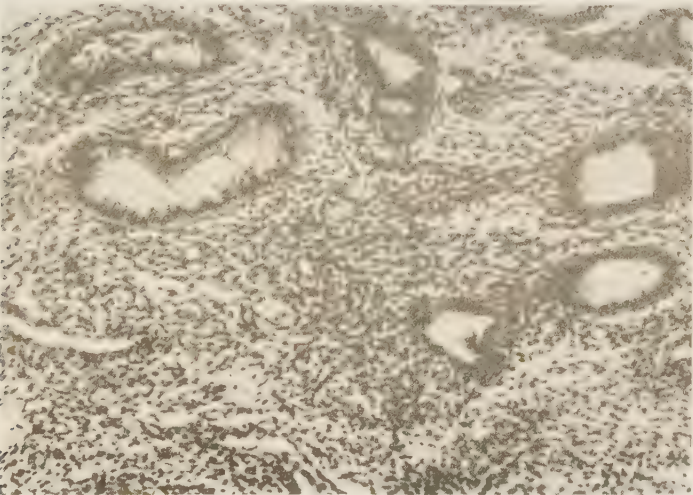


Abb. 7: 21. Zyklustag nach 5 Tabletten Anovlar und Mestranol-
vorbehandlung; Präp. Nr. (2286/63) PAS, Vergr. 40mal.

3. Die Mitoserate in den Endometriumdrüsen nach fortlaufender Verabreichung von Progestagenen oder Östrogen-Progestagen-Kombinationen

Die untersuchten Präparate stammen von 4 Frauen im Alter von 30 - 40 Jahren. Es handelt sich um Endometrien, die nach 3 - 5 1/2 Monate fortdauernder Therapie entnommen wurden. In je zwei Fällen lagen Hypermenorrhoe und Endometriose vor. Verabreicht wurden in zwei Fällen tägl. 5 mg Äthinyloestrenol (in 1 Tbl. Orgametril), in einem Fall 5 mg Äthinyloestrenol + 150 µg Methoxy-äthinylostradiol (in 1 Tbl. Lyndiol) und im vierten Fall 10 mg Äthinylnortestosteron (2 Tbl. Primolut N) pro die.

Kernteilungsfiguren wurden in keinem der Präparate gefunden.

Tabelle 6

Fall	Behandlungs- dauer	Tagesdosis	Mitosen/2000 Drüsenzellen
1	5 1/2 Monate	5 mg Aethinyl- oestrenol (1 Tbl. Orgametril)	0
2	4 Monate	5 mg Aethinyl- oestrenol (1 Tbl. Orgametril)	0
3	4 Monate	5 mg Aethinyl- oestrenol + 150 µg Methoxy- aethinyl-Oestradiol (1 Tbl. Lyndiol)	0
4	3 Monate	10 mg Aethinyl- nortestosteron (2 Tbl. Primolut N)	0

Beschreibung der histologischen Bilder:

Die histologischen Schnitte bieten ohne auffallende Abweichungen nahezu das-
selbe Bild. Insbesondere fällt das Stroma auf. Es besteht aus einem ausgedehnten,
zarten, sehr lockeren Netz, in dem die großen Kerne deutlich hervortreten. An
einigen Stellen ist es pseudodecidual umgewandelt. Stark erweiterte und

zahlreiche kleine Gefäße bilden arterielle Felder. Im ausgedehnten Stroma finden sich nur spärliche Drüsen. Sie zeigen meist ein enges Lumen mit niedrigem kubischen Epithel; die Kerne sind rund und stehen einreihig. Ein Präparat weist daneben vereinzelt etwas erweiterte Drüsen mit apikalen Vakuolen und einer Sekretion ins Lumen auf (Siehe Abb. 8).

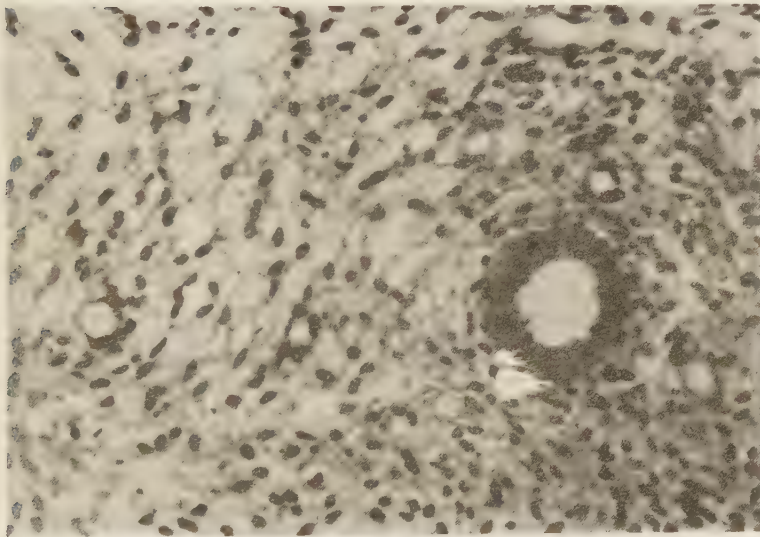


Abb. 8: Endometrium nach 3 Monaten Primolut N.
Präp. Nr. (248/64), H. E. , Vergr. 100fach.

4. Die Mitoserate in den Endometriumdrüsen bei dysfunktionellen Blutungen, vor und nach einer hormonalen Behandlung

a) Vor einer Behandlung

Bei gesicherten glandulär-cystischen Hyperplasien wurde die Mitosehäufigkeit in den Endometriumdrüsen in 20 Fällen untersucht. 15 Frauen standen im Alter von 40 - 53 Jahren. Die Abrasio wurde bei ihnen wegen Blutungen in der Prämenopause durchgeführt. Bei fünf 28 - 34-jährigen Patientinnen waren verstärkte, über 12 - 17 Tage anhaltende Blutungen bei überproliferiertem Endometrium aufgetreten. Aus der Anamnese hatten sich auf mehrere Monate zurückgehende Zyklusstörungen mit länger andauernden Amenorrhoeen ergeben.

Im Durchschnitt kommen in diesen 20 Fällen mit glandulär-cystischer Hyperplasie auf 2000 Drüsenepithelzellen 9 Mitosen. Die einzelnen Werte sind der untenstehenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 7

Lfd. Nr.	Präp. Nr.	Alter der Patientin	Mitosen/2000 Drüsenzellen
1	(401/60)	47 Jahre	10
2	(1233/60)	43 Jahre	12
3	(194/62)	51 Jahre	9
4	(1115/62)	40 Jahre	13
5	(79/62)	46 Jahre	11
6	(1707/63)	51 Jahre	7
7	(1486/62)	33 Jahre	10
8	(1763/60)	33 Jahre	13
9	(1464/62)	39 Jahre	9
10	(2664/62)	52 Jahre	7
11	(1348/62)	43 Jahre	8
12	(2494/62)	28 Jahre	10
13	(965/62)	47 Jahre	11
14	(1889/60)	50 Jahre	9
15	(1588/62)	53 Jahre	8
16	(319/64)	51 Jahre	8
17	(593/60)	49 Jahre	7
18	(355/62)	38 Jahre	12
19	(437/62)	34 Jahre	7
20	(1605/62)	30 Jahre	13

Beschreibung der histologischen Bilder:

Ausgewertet wurden nur Präparate mit Schleimhautpartien, in denen neben proliferierenden, schmalen Drüsen auch zahlreiche mäßig bis stark cystisch erweiterte Drüsen, die der Schleimhaut das Bild des Schweizer-Käsemusters (Novak) geben, vorhanden waren. Die englumigen Drüsen zeigten meist ein hochzylindrisches, dichtes 2 - 3-reihiges Epithel mit plump-ovalen Kernen und Mitosen. Das Epithel der Cysten war meist einreihig, flach oder kubisch, seine Zellkerne rund. Häufig enthielten die Lumina ein dünnes Sekret. In den proliferierenden Drüsen ließen sich vereinzelt helle Zellen nachweisen; in den cystischen Drüsen waren sie selten enthalten. Das Stroma erschien in größeren Partien verhältnismäßig kernreich und dicht mit Rundzellinfiltraten, stellenweise jedoch saftreich und aufgelockert, besonders im Bereich der Cysten und den meist dickwandigen und erweiterten Gefäßen. Zwischen Drüsen und Stroma bestand oft eine Diskordanz im Sinne von Letterer und Masshoff (28).

b) Nach einer Behandlung

Bei 20 Frauen mit dysfunktionellen Blutungen ging der Curettage eine hormonelle Behandlung zur Blutstillung unmittelbar voraus. Das Alter der Patientinnen lag zwischen 17 und 50 Jahren. Die funktionellen genitalen Blutungsstörungen äußerten sich in Form von Hypermenorrhoeen und Menorrhagien, sowie von juvenilen und klimakterischen Blutungen. Therapeutisch kamen Progestagene und Östrogen-Progestagen-Kombinationen zur Anwendung. Nach unterschiedlicher Behandlungsdauer und Gesamtdosierung wurde das Endometrium abradiert. Von den Progestagenen wurde per os das Norsteroid Äthinylnoretestosteron verabreicht. Als orale Mischpräparate kamen Primosiston und Anovlar, als Depot i. m. kam Sistocyclin zur Anwendung.

In den 20 Fällen wurde für die Endometriumdrüsen eine Mitoserate von 2,5 Kernteilungsfiguren errechnet. Im einzelnen verteilen sich die Werte wie folgt in Tabelle 8 (Siehe auch Diagramm 4, S. 34a).

Tabelle 8

Fall	Aethinyloestradiol+Aethinyl- nortestosteronacetat in mg Gesamtdosis	Aethinylnor- testosteron mg Gesamtdosis	Behand- lungs- dauer	Mitosen/2000 Drüsenzellen
1	0,15+12 (3 Tbl. Anovlar)		2 Tage	4
2	0,30+24 (6 Tbl. Anovlar)		3 Tage	2
3	0,30+24 (6 Tbl. Anovlar)		3 Tage	3
4	0,15+30 (15 Tbl. Primosiston)		5 Tage	3
5	0,18+36 (18 Tbl. Primosiston)		6 Tage	2
6	0,22+44 (22 Tbl. Primosiston)		8 Tage	3
7	0,22+44 (22 Tbl. Primosiston)		7 Tage	2
8	0,24+48 (24 Tbl. Primosiston)		12 Tage	3
9	0,24+48 (24 Tbl. Primosiston)		8 Tage	1
10	0,24+48 (24 Tbl. Primosiston)		12 Tage	2
11	0,25+50 (25 Tbl. Primosiston)		11 Tage	1
12	0,27+54 (27 Tbl. Primosiston)		9 Tage	2
13	0,28+56 (28 Tbl. Primosiston)		11 Tage	1
14	0,36+72 (36 Tbl. Primosiston)		12 Tage	0
15		120 (24 Tbl. Primolut N)	18 Tage	0
16		60 (12 Tbl. Primolut N)	8 Tage	3
17	0,30+60 (30 Tbl. Primosiston) +	35 (7 Tbl. Primolut N)	17 Tage	0
18	0,36+72 (36 Tbl. Primosiston) +	40 (8 Tbl. Primolut N)	17 Tage	0
	Oestradiolmonobenzoat + Progesteron-Kristallsusp.			
19	10,0+200,0 mg (1 Amp. Si- stocyclin)		4 Tage	0
20	10,0+200,0 mg (1 Amp. Si- stocyclin)		7 Tage	2

Beschreibung der histologischen Bilder:

1. Fall: Bei der 28-jähr. Patientin mit 2-wöchiger Menorrhagie zeigt der histologische Schnitt nach Behandlung mit 3 Tbl. Anovlar ein Präp. Nr. Endometrium mit cystisch erweiterten Drüsen und Vakuolenbildung (2878/62) in den einzelnen Epithelien. Am apikalen Zellrand ist eine

geringfügige Sekretion angedeutet. In 2000 Epithelien der kleineren Drüsen finden sich 4 Mitosen. Das Stroma erscheint aufgelockert.

2. Fall: Es handelt sich um das Endometrium einer 27-jähr. Patientin nach Applikation von 6 Anovlartabletten. In den mäßig proliferierenden Endometriumdrüsen findet man 2 Mitosen in 2000-Epithelzellen. Sekretvakuolen und PAS-pos. Mucopolysaccharide, sowie eine Auflockerung des Stroma sind Ausdruck einer beginnenden Transformation.
- Präp. Nr.
(1028/64)
3. Fall: Das Endometrium der 22-jähr. Patientin mit juvenilen Blutungen läßt nach Applikation von 6 Tbl. Anovlar in wenigen Teilen noch Proliferationserscheinungen mit 3 Mitosen in den Drüsenzellen erkennen. In größeren Partien, in denen die Drüsen basalständige Vakuolen, epines conjonctives und PAS-pos. angefärbte Substanzen enthalten, wird eine sekretorische Umwandlung deutlich. In dem sehr lockeren Stromanetz findet man zahlreiche weitlumige Gefäße.
- Präp. Nr.
(1003/64)
4. Fall: Der histologische Schnitt vom Endometrium der 23-jähr. Patientin zeigt nach 15 Tbl. Primosiston eine mangelhaft proliferierende Schleimhaut mit einigen sekretorisch umgewandelten, erweiterten Drüsen. In 2000 Epithelzellen werden 3 Mitosen gezählt. Das Stroma erscheint durchsaftet und aufgelockert.
- Präp. Nr.
(1059/62)
5. Fall: Bei der 46-jähr. Patientin findet man nach 18 Tbl. Primosiston im Endometrium unregelmäßig proliferierende Anteile mit 2 Mitosen auf 2000 Epithelzellen und sekretorisch umgewandelte, mangelhaft sezernierende Drüsen. Einige cystisch erweiterte Lumina sind mit PAS-pos. Mucopolysacchariden angefüllt. Im Stroma sind zahlreiche Rundzellen enthalten.
- Präp. Nr.
(1117/61)
6. Fall: Das Endometrium der 30-jähr. Patientin mit Menorrhagien enthält nach Verabreichung von 22 Tbl. Primosiston erweiterte Drüsen mit unscharfer Lumenbegrenzung. Ihre Epithelien sezernieren. In 2000 Zellen sind 3 Mitosen vorhanden.
- Präp. Nr.
(1683/62)
7. Fall: Bei der 28-jähr. Patientin läßt die Uterusschleimhaut nach Applikation von 22 Tbl. Primosiston wegen Menorrhagien einzelne Drüsen-schläuche mit Ablagerungen PAS-pos. Substanzen und unscharfen apikalen Zellkonturen erkennen. 2 Mitosen. Helle, runde Kerne liegen basal. Das Stroma erscheint durch ein Ödem aufgelockert mit Bildung von arteriellen Feldern.
- Präp. Nr.
(3136/61)

8. Fall: Der histologische Schnitt vom Endometrium der 31-jähr. Patientin zeigt nach 24 Tbl. Primosiston Drüsen mit sehr weitem Lumen und apikaler Vakuolenbildung. In den Zellen sind 2 Mitosen vorhanden. Die Epithelien sezernieren. Im äußerst zarten Stromanetz entwickeln sich arterielle Felder (Siehe Abb. 10).
Präp. Nr. (2413/60)
9. Fall: Es handelt sich um das Endometrium einer 21-jähr. Patientin nach Verabreichung von 24 Tbl. Primosiston. Man sieht erweiterte, sezernierende Drüsen mit 1 Mitose in 2000 Epithelzellen. Durch das ausgedehnte Ödem erscheint das gefäßreiche Stroma aufgelockert.
Präp. Nr. (2203/63)
10. Fall: Das Endometrium der 45-jähr. Patientin mit klimakterischen Blutungen zeigt nach 24 Tbl. Primosiston Drüsen mit Ablagerungen PAS-pos. Substanzen in ihren weiten Lumina. Es werden 2 Mitosen gefunden. Im zarten Stromanetz sind arterielle Felder erkennbar.
Präp. Nr. (602/60)
11. Fall: Bei der 32-jähr. Patientin mit Hypermenorrhoeen enthält der histologische Schnitt der Uterusschleimhaut nach Applikation von 25 Tbl. Primosiston sezernierende Drüsen mit erweiterten Lumina. 1 Mitose. Das Stroma besteht aus einem stark aufgelockerten Netz mit arteriellen Feldern.
Präp. Nr. (869/63)
12. Fall: Im Endometrium der 23-jähr. Patientin erkennt man nach 27 Tbl. Primosiston Drüsenschläuche mit Ablagerungen PAS-pos. Substanzen. In 2000 Epithelien werden 2 Mitosen gezählt. Das Stroma weist eine Auflockerung und zahlreiche Gefäße auf.
Präp. Nr. (1152/63)
13. Fall: Das Endometrium der 47-jähr. Patientin zeigt nach 28 Tbl. Primosiston sezernierende Drüsen mit 1 Mitose in 2000 Zellen. Im zarten, ödematösen Stromanetz erkennt man die Ausbildung von arteriellen Feldern.
Präp. Nr. (1795/63)
14. Fall: Das Endometrium der 48-jähr. Patientin mit präklimakterischen Blutungen enthält nach Verabreichung von 36 Tbl. Primosiston Drüsen mit angedeuteter Sägeformstruktur und Sekretion. Das niedrige Epithel ist schwach angefärbt. Mitosen sind nicht vorhanden. Basal liegen runde Kerne, gegen das Lumen ist der Zellsaum unscharf begrenzt. Im Stroma ist eine diffuse Leukozyteninfiltration erkennbar.
Präp. Nr. (1338/61)

15. Fall: Bei der 29-jähr. Patientin mit Menorrhagien weist das Endometrium nach Applikation von 24 Tbl. Primolut N Drüsen mit weiten Lumina und apikaler Vakuolenbildung auf. In den Epithelzellen findet man keine Mitosen. Das Stroma zeigt eine ödematöse Auflockerung und arterielle Felder.
- Präp. Nr.
(1087/61)
16. Fall: Es handelt sich um das Endometrium einer 32-jähr. Patientin nach 12 Tbl. Primolut N und nach Östrogenvorbehandlung. Das Präparat enthält Schleimhautpartikel mit mangelhaft proliferierenden Drüsen und sekretorisch umgewandelte Anteile. Es werden 3 Mitosen gezählt. Die Drüsenlumina sind etwas erweitert. Das Stroma besteht aus einem sehr lockeren Netz mit weiten dünnwandigen Gefäßen.
- Präp. Nr.
(453/61)
17. Fall: Der histologische Schnitt stammt vom Endometrium einer 47-jähr. Patientin nach Verabreichung von 30 Tbl. Primosiston und 7 Tbl. Primolut N. Die Drüsen, deren Lumina unscharf begrenzt sind und PAS-pos. Substanzen enthalten, haben Sägeform. Mitosen sind nicht vorhanden. Das Stroma ist aufgelockert und enthält Rundzellen.
- Präp. Nr.
(954/61)
18. Fall: Das Abrasionsmaterial stammt von einer 51-jähr. Patientin mit klimakterischen Blutungen nach 8 Tbl. Primolut N und anschließend 36 Tbl. Primosiston. Mitosen sind nicht nachzuweisen. Die Endometriumdrüsen haben leichte Sägeblattform und PAS-pos. Mucopolysaccharide in den Lumina. In dem hellen Epithel mit unscharfem apikalen Zellsaum sind die Kerne basalständig. Das ödematöse Stroma ist locker. Es zeigt an manchen Stellen beginnende deciduale Umwandlung, enthält dünnwandige Gefäße und Rundzellinfiltrate.
- Präp. Nr.
(2522/60)
19. Fall: Das Endometrium der 17-jährigen Patientin mit juvenilen Blutungen zeigt 4 Tage nach einer Behandlung mit 1 Amp. Sistocyclin sägeblattförmige Drüsenschläuche mit PAS-pos. Substanzen im Lumen. In den Drüsenepithelien sind keine Mitosen enthalten.
- Präp. Nr.
(649/62)
20. Fall: Der histologische Schnitt stammt vom Endometrium einer 48-jähr. Frau mit klimakterischen Blutungen 7 Tage nach einer Sistocyclin-Injektion (1 Amp.). Es liegen 2 Mitosen in den Epithelzellen. Neben proliferierenden Schleimhautpartien findet man Drüsen mit angedeuteter Sägeblattstruktur; sonst keine Sekretionszeichen. Im schwach angefärbten Epithel stehen die Kerne einreihig. Das Stroma ist ödematös aufgelockert.
- Präp. Nr.
(2319/61)

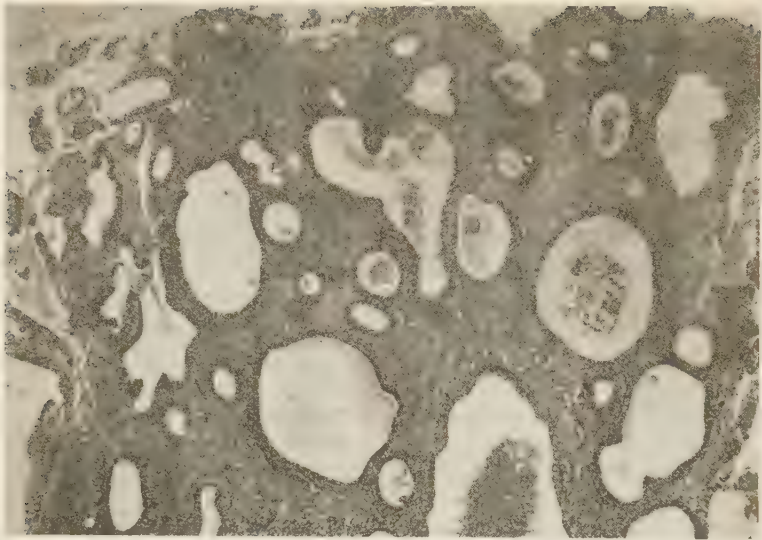


Abb. 9: Glandulär - cystische Hyperplasie. Präp. Nr. (1707/64), PAS, Vergr. 10fach

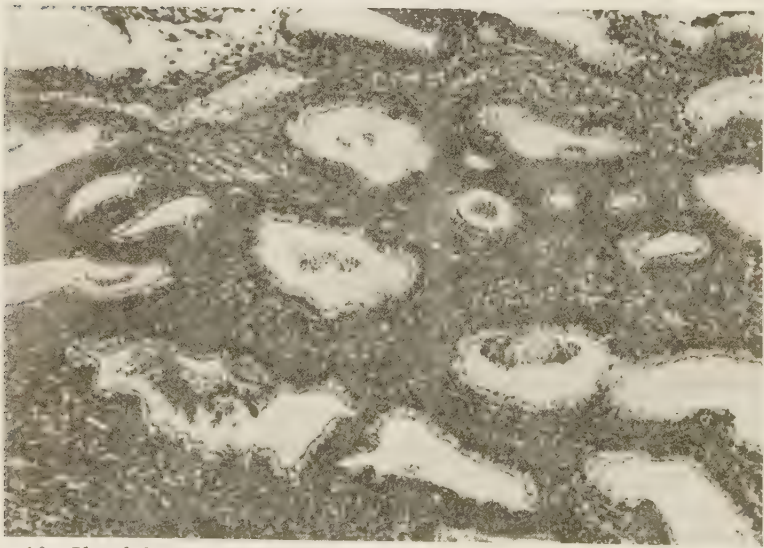
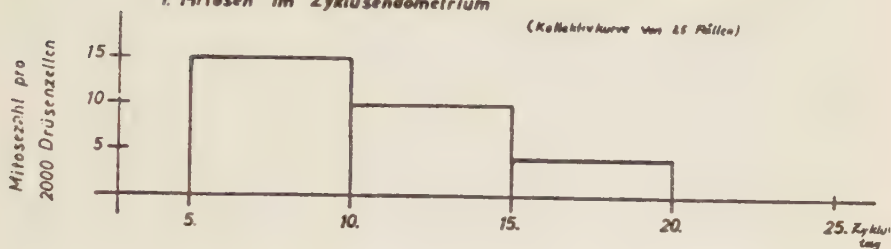


Abb. 10: Glandulär - cystische Hyperplasie nach 24 Tabletten Primosiston.
Präp. Nr. (2413/60), PAS, Vergr. 40fach.

Diagramme von den Untersuchungsergebnissen

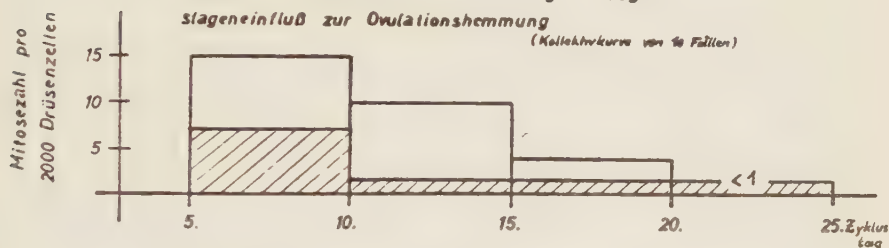
1. Mitosen im Zyklusendometrium

(Kollektivkurve von 85 Fällen)



2. Mitosen im Endometrium nach Östrogen-Progestinagonismus zur Ovulationshemmung

(Kollektivkurve von 16 Fällen)



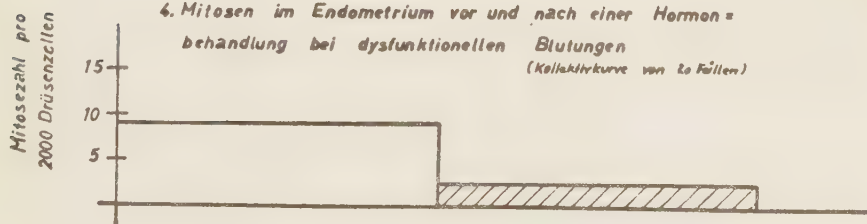
3. Mitosen im Endometrium nach Hormoneinfluß bei der Zweiphasenmethode

(Kollektivkurve von 4 Fällen)



4. Mitosen im Endometrium vor und nach einer Hormonbehandlung bei dysfunktionellen Blutungen

(Kollektivkurve von 20 Fällen)



unbehandelt

hormonbehandelt

E. DISKUSSION

In der Proliferationsphase des normalen Zyklusendometrium liegt die mittlere Mitoserate zwischen dem 5. - 10. Zyklustag bei 15 Mitosen, wobei 25 Mitosen am 9. Zyklustag das Maximum bilden. Anschließend sinkt die Zahl der Kernteilungen sehr rasch. Vom 10. - 15. Tag sind durchschnittlich nur noch 10 Mitosen in den Drüsen vorhanden. Die Differenz zwischen diesen Werten und der von Ahrens und Prinz (1) erfaßten mittleren Gesamtzahl von 29,9 Mitosen in der frühen Intervallschleimhaut, 16,2 im Spätintervall und 2 Kernteilungen in der frühen Sekretionsphase in jeweils 100 mikroskopischen Feldern ist wohl in der unterschiedlichen Festlegung der Grundeinheit zu suchen. Die Untersuchungsergebnisse entsprechen dem von Fettig (7) beschriebenen Verhalten der DNS-Synthese bei Kernteilungen.

Wie im normalen Zyklus mit dem Einsetzen des physiologischen Progesteroneinflusses die weitere östrogenbedingte Proliferation der Uterusmukosa gebremst wird (Hoffmann und Uhde (14)), so ist die bereits zwischen dem 5. - 10. Zyklustag herabgesetzte Mitosehäufigkeit bei postmenstrueller Progestagen-Östrogenzufuhr auf eine Unterdrückung der zyklusgerechten Drüsenvermehrung durch das Progestagen zurückzuführen. Auch ruft das Progestagen am Endometrium vorzeitige Sekretionserscheinungen hervor. Einer physiologisch sezernierenden, hoch aufgebauten Funktionalis entspricht diese Schleimhaut jedoch nicht, was Bickenbach und Mitarb. (4) schon 1944 bei ähnlichen Untersuchungen mit Progesteron feststellten. Die Funktionalis bietet mit ihren schleimbildenden, wegen der mangelhaften Proliferation vorwiegend klein gebliebenen oder weitgestellten Drüsen ein Bild, das als starre Sekretion bezeichnet wird. Im Stroma macht sich eine vorzeitige uneinheitliche, ödematöse Auflockerung mit beginnender pseudo-deciduärer Umwandlung bemerkbar, so daß die von Kaiser (24) und von Winter und Pots (56) beschriebene Drüsen-Stroma-Diskordanz (Letterer und Masshoff (28)) resultiert.

In den hormonalen Hemmzyklen bei denen am 5. Tag p. m. eine Mischhormonapplikation, z. B. mit Anovlar, einsetzt, sind in den Drüsenepithelien bis zum 10. Tag durchschnittlich 7 Mitosen und in der Folgezeit nur 1 Mitose vorhanden. Mit 12 Mitosen liegt das Maximum am 7. Tag, dann sinkt die Zahl rasch ab. Da das normale proliferative Schleimhautbild auch die Ovulation um 1 - 2 Tage überdauert (Schmidt-Matthiessen), ist diese relativ hohe Zahl der Kernteilungsfiguren eher auf eine anfänglich noch vorhandene physiologische Proliferation zurückzuführen als auf eine kurzfristige Stimulierung der Uterusschleimhaut, die Peeters (42) bei Behandlungsbeginn feststellte.

Beim Sequentialverfahren (Goldzieher (8), Kaiser (28)) wird durch die ausschließliche Östrogenapplikation in der ersten Phase die Funktionalis bei ruhig-gestelltem Ovarium in Proliferation gehalten. Nach 10 täg. Verabreichung von 50 μ g Äthinylöstradiol weisen die Drüsenepithelien 5 Mitosen, nach 15 täg. Zufuhr von 75 μ g Äthinylöstradiol 6 Mitosen auf. In der zweiten Phase sinkt mit Einfluß der Progestagen-Östrogen-Kombination die Mitosezahl bis auf 1 ab. Die in der Östrogenphase aufgebaute Schleimhaut ist nach 5-täg. kombinierter Progesteron-Östrogenmedikation nur ungenügend transformiert, während nach 10-täg. Verabreichung dieses Mischhormons eine hinreichende, sekretorische Umwandlung stattfindet. In der Entwicklung von Drüsen und Stroma zeigt sich keine solche Diskrepanz wie bei ausschließlicher Mischhormonapplikation. Offensichtlich wird in der Östrogenphase mit 50 - 75 μ g Äthinylöstradiol oder seines Methyläthers eine Uterusschleimhaut mit gut proliferierten Drüsen aufgebaut.

Eine ausgeprägte Proliferationshemmung der Funktionalis mit Drüsen-Stroma-Diskordanz fällt bei einer Langzeitbehandlung mit Progestagenen oder Progestagen-Östrogen-Kombinationen auf. Spärlich verstreut liegen kleine, englumige Drüsen-schläuche in einem Stroma mit ausgedehntem Ödem und pseudodeciduärer Umwandlung der Retikulumzellen (Kaiser (25)). Pincus (45) dagegen findet dieses Bild auch am Ende einer zyklischen Ovulationshemmung. Durch die protrahierte Einwirkung der Norsteroiden ist die Teilungsbereitschaft der Epithelzellen vollständig unterdrückt. Es besteht sogar eine deutliche Tendenz zur Drüsen-rückbildung.

Die Progestagenbehandlung dysfunktioneller Blutungen senkt die Mitoserate von durchschnittlich 9 auf 2,6 Kernteilungen. Bei der glandulär-cystischen Hyperplasie liegen die Mitosen vor allem in den hochzylindrischen, proliferierenden Drüsenanteilen der Schleimhaut. Im kubischen, einreihigen Epithel der größeren Cysten sind keine Mitosen vorhanden. Ahrens (1) wies 7,5 Kernteilungsfiguren 100 mikroskopischen Feldern nach. Die proliferative Tendenz des Endometrium wird also schon von geringen Mengen von Norgestagenen gehemmt. Stattdessen nimmt die funktionelle Leistung der Drüsenepithelien beständig zu. Die Transformation der Funktionalis erfolgt allerdings nicht gleichmäßig; sie ist in den einzelnen Partien der Schleimhaut verschieden stark ausgeprägt und nach Nevinny-Stickel (26) vom Ausmaß der Östrogenwirkung vor der Behandlung abhängig.

Ebenso beeinflussen die Progestagensdosis und die spezifische Wirkungsqualität der Präparate den Grad der sekretorischen Umwandlung.

Dasselbe gilt bei Kombinationspräparaten. Nach Applikation von weniger als 72 mg ÄNTA zeigt die Schleimhaut in variablen Bildern neben sekretorierenden cystischen Drüsen solche mit beginnender Sekretion und auch hyperplastische Anteile ohne Sekretionszeichen, in denen noch Mitosen enthalten sind. Nach Mengen über 72 mg ÄNTA sind keine Mitosen mehr festzustellen.

Die Epithelzellen sondern auch vermehrt PAS-positive Mucopolysaccharide ab. Im Laufe der Zeit tritt eine Regression der Drüsen auf (Peeters (41)). Das Stroma, das bei glandulär-cystischer Hyperplasie mit Leukocyteninfiltraten wechselnd kernreich und dicht ist, erfährt unter der Gestagenbehandlung eine zunehmende **Auflockerung des Netzes**.

Ähnliche Bilder beschrieben in anderem Zusammenhang Nevinny-Stickel (35), Pincus (46), Kaiser (23).

Nach Ansicht der meisten Autoren (Buchholz (6), Haller (9), Kaiser (22), Martius, Staemmler (51) etc.) üben die Progestagene den Bremseffekt auf das Ovarium über das Hypophysen-Zwischenhirn-System aus. Für das Endometrium kann ein direkter Einfluß der exogenen Hormone angenommen werden. Während bei Östrogeneinwirkung die Kernteilungen immer vermehrt sind, haben die Nor-Steroide hinsichtlich ihres mitosehemmenden Effektes anti-östrogene Eigenschaften. Diese überwiegen auch in den Kombinationspräparaten. Am atrophischen Endometrium übt ÄNT (Primolut N), das zu einem geringen Teil in Äthinyl-östradiol metabolisiert wird, nach neuesten Prüfungen von Henzl (10) jedoch leicht östrogene Eigenschaften aus. Paulsen (40) fand dies 1962 nur noch beim 17 α -Äthinyl- Δ^5 -10-oestrenon. Er beobachtete am atrophischen Endometrium schon nach einer blutstillenden Dosis Primolut N Proliferations- und Sekretionszeichen.

Kanzerogene Eigenschaften haben Progestagene auf Grund ihrer lokalen, stark proliferationshemmenden Wirkung im allgemeinen nicht.

Unter den Mitosen, die zu Beginn des Östrogen-Progestagen-Einflusses noch auftreten, befinden sich auch keine atypischen Kernteilungsfiguren. Die Diskordanz zwischen Drüsen und Stroma stellt keine Atypie dar. Sie ist nach Peeters (42) wegen ihrer Reversibilität nicht relevant. Pincus (45) beobachtete selbst nach monatelanger Behandlung keine pathologischen Endometriumveränderungen.

F. ZUSAMMENFASSUNG

In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Mitosehäufigkeit in den Endometriumdrüsen ermittelt, und zwar

in 25 Fällen vom normalen Zyklus

in 10 Fällen unter der Verabreichung einer Progestagen-Östrogen-Kombination

in 4 Fällen unter einer Zweiphasenbehandlung mit einer Östrogen- und einer Progestagen-Östrogen-Kombination im Zyklus

in 4 Fällen unter Langzeitbehandlung mit Progestagenen oder einer Progestagen-Östrogen-Kombination

in je 20 Fällen bei dysfunktionellen Blutungen vor und nach einer Behandlung mit Progesteron oder einer Progestagen-Östrogen-Kombination. Die Mitosen wurden in jeweils 2000 Drüsenepithelzellen ausgezählt;

Die Mitosefrequenz betrug im normalen Zyklus im Durchschnitt zwischen dem 5. und 10. Tag 15 Mitosen, zwischen 10. und 15. Tag 10 und anschließend 4 Mitosen. Unter einer zyklischen Ovulationshemmung mit einer Progestagen-Östrogen-Kombination sank die Zahl der Kernteilungen in den Drüsen zwischen dem 5. - 10. Tag durchschnittlich auf 7 und zwischen dem 10. - 15. Tag auf 1 Mitose ab.

Beim Sequentialverfahren wurden in der ersten Phase im Mittel 6 Mitosen, in der zweiten Phase 1 Kernteilung gefunden. Die Einwirkung von Östrogen-Progestagen-Kombinationen über längere Zeit unterdrückte jegliche Kernteilungsvorgänge. Bei dysfunktionellen Blutungen ergab sich eine Mitosedepression von 9 Kernteilungen bei glandulär-cystischer Hyperplasie auf 2, 5 unmittelbar nach deren hormonalen Behandlung mit Progestagenen, bzw. Progestagen-Östrogen-Kombinationen.

In jedem Fall war unter dem synergistischen Einfluß von Progestagen und Östrogen eine deutliche Depression der Mitosefrequenz festzustellen. Die zentral hemmende Wirkung, welche die Kombinationspräparate auf die gonadotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens ausüben, wirkt sich am Erfolgsorgan wahrscheinlich nicht so rasch aus, so daß für die Mitosedepression ein lokaler peripherer Effekt im Vordergrund steht. Die Östrogenkomponente kann diesen Effekt nicht unterdrücken.

Abschließen möchte ich mit einem zunächst an den Direktor der I. Universitäts-Frauenklinik München, Herrn Professor Dr. med. W. Bickenbach gerichteten Dank, da mir die Durchführung der Untersuchungen an der von ihm geleiteten Klinik ermöglicht war.

In gleicher Weise danke ich sehr herzlich Herrn Professor Dr. med. R. Kaiser für die Überlassung des Themas und seine stets freundliche Unterstützung bei dessen Bearbeitung.

Weiterhin möchte ich noch Herrn Dr. med. Hagmann danken, der sich bei der Aufnahme der Mikro-Fotografien behilflich zeigte.

G. LITERATUR

1. Ahrens, C. A. und Prinz, G.: Mitosen im Endometrium,
Geburtsh. und Frauenheilk. 5, 475 (1957)
2. Baniecki, H.: Die Frage der Funktion im Schleimhaut-
bild des Uterus,
Virchow Arch. 299, 376 (1937)
3. Bargmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie
des Menschen,
Georg Thieme, Stuttgart, 1964
4. Bickenbach, W., Paulicovics: Hemmung der Follikelreifung durch Pro-
gesteron bei der Frau,
Zbl. Gynäk. 68, 156 (1944)
5. Büchner, F.: Spezielle Pathologie, Urban und
Schwarzenberg, München-Berlin, 1962
6. Buchholz, R., L. Nocke und
W. Nocke: Untersuchungen über den Wirkungsmecha-
nismus von Äthinylnortestosteron bei der
Unterdrückung der Ovulation,
Geburtsh. und Frauenheilk. 22, 923 (1962)
7. Fettig, O.: "Autoradiographische Untersuchungen der
DNS-Synthese im menschlichen Endo-
metrium in Abhängigkeit von der Ovulation",
35. Tagung "Gynäkologie", München 1964
8. Goldzieher, J., N. B. Living-
ston, J. N. Manaulou: VII. Int. Konf. "Planned Paventhood",
Singapur 1963
9. Haller, J.: Beeinflussung der Ovulation durch Gesta-
gene,
Geburtsh. und Frauenheilk. 22, 211 (1962)
10. Henzl, M.: Die Proliferationswirkung des 17 α - Äthiny1-
19-Nortestosterons, Arch. f. Gynäk. 199,
335 - 339 (1964)
11. Herrmann, U.: Der heutige Stand der Behandlung mit
Gestagenen,
Geburtsh. und Frauenheilk. 21, 537 (1961)

12. Hertz, R., Tullner, W. W.
Raffelt: Progesteronal Activity of Orally Administered
17 - Ethinyl-19-Nortestosterone, Endo-
crinologie 54 (1954), 228
13. Hertz, R., Thomas, L. B.: Progesteronal Effectiveness of 19-nor-Ethinyl-
Testosterone by Oral Route in Women,
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 91 (1956), 418
14. Hoffmann, F. und Uhde: Über die Progesteronwirkung in den Ovarien
während der Follikelreifungsphase,
Geburtsh. und Frauenheilk. 24, 261 (1956)
15. Hitschmann, F. und
Adler, L.: Der Bau der Uterusschleimhaut des ge-
schlechtsreifen Weibes mit besonderer Be-
rücksichtigung der Menstruation,
Mschr. Gebh. 27, 1 (1908)
16. Hohlweg, W. und Inhofen, K.: Neue per os - wirksame weibliche Keim-
drüsenhormonderivate.
Naturw. 26, 96 (1938)
17. Horstmann, E.: "Haut- und Sinnesorgane" in W. v. Möllen-
dorfs: Handbuch der mikrosk. Anatomie des
Menschen, III, 3, Springer-Verlag (1957)
18. Junkmann, K.: Über protrahiert wirksame Gestagene,
Arch. exper. Pharmak.,
Leipzig, 223 (1954)
19. Kaiser, R.: Über die progestative Wirkung von
19-Nortestosteronverbindungen bei oraler
Verabreichung,
Geburtsh. u. Frauenheilk. 17, 24 (1957)
20. " " Versuche zur klinischen Anwendung einer
"Pseudogravidität", Dtsch. med. Wschr. 81,
744 (1956)
21. " " Die hormonale Behandlung von Zyklus-
störungen, G. Thieme, Stuttgart (1962)
22. " " Zur Frage der Menstruationsvorverlegung
durch Beeinflussung der Ovulation,
Geburtsh. und Frauenheilk. 2, 122 (1962)
23. " " Hormonale Ovulationshemmung,
Dtsch. med. Wschr. 48, 2325 (1963)

24. Kaiser, R. : Über die Entstehung eines Stromaödems im Endometrium, Geburtsh. u. Frauenheilk. 21, 298 (1960)
25. " " Die therapeutische Pseudogravidität, Geburtsh. und Frauenheilk. 19, 593 (1959)
26. Kaufmann, C. : Zur Therapie mit Keimdrüsenhormonen, Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 1577
27. Kneer, M. : Die Sexualhormone, F. Enke, Stuttgart (1951)
28. Letterer, E. und Masshoff, W. : Funktionelle Diagnostik der Uterusschleimhaut, Dtsch. med. Wschr. 32, 859 (1941)
29. Maqueo, M. , Goldzieher, J. : Comparison of the Endometrial Activity of 3 Synthetic Progestins used in fertility control, Amer. J. Obstet, Gynec. 85, 427 (1963)
30. Marchand, F. : Beitrag zur Kenntnis der normalen und pathologischen Histologie der Decidua Arch. Gynäk. 72 (1904)
31. Martius, H. : Lehrbuch der Gynäkologie, G. Thieme, Stuttgart (1962)
32. " " Veränderung im Verlauf des Menstruationszyklus, Arch. Gynäk. 192, 464 (1960)
33. Meyer, R. : Über die Beziehungen der Eizelle und des befruchteten Eies zum Follikelapparat, sowie des Corpus luteum zur Menstruation, Arch. Gynäk. 100, 1 (1913)
34. Mikulicz-Radecki, F. v. : Zur Frage der Verschiebung des Menstruationseintritts nach gynäkologischen Operationen, sowie nach Gabe von Hormonen, Geburtsh. und Frauenheilk. 11, 601 (1951)
35. Nevinny-Stickel, J. : Die Behandlung funktioneller Uterusblutungen mit ÄNTA, Ärztl. Wschr. 14, 807 (1959)
36. Noyes, R. H. , A. T. Hertig, R. Rock: Dating the Endometrial Biopsy, Fertil. and Steril. 1, 3 (1950).

37. Noyes, R. W. : The underdeveloped secretory endometrium, Amer.J.Obstet, Gynec. 77, 929 (1959)
38. Ober, K.G., I. Klein, M. Weber: Beitrag zur Progesteronwirkung, Arch.Gynäk. 184, 543 (1954)
39. Ober, K.G. : Biol. u. Path. d. Weibes, Hdb.d.Frauenheilk. II, Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1952)
40. Paulsen, A.C., R.B. Leach u. Mitarb. : Inherent Estrogenicity of Norethindrone and Norethinodrel, J. clin. Endocr. 22, 1033 (1962)
41. Peeters, F., van Roy, M. H. Oyen: Ovulationsunterdrückung durch Pro-gestagene, Geburtsh. und Frauenheilk. 20, 1306 (1960)
42. " " Klinische Erfahrungen über die Ovulations-hemmung durch Gestagene, Med. Klinik 39, 1679 (1961)
43. Pincus, G. : Synthetic Progestins in the Normal Human Menstrual Cycle, Endocrinologie 63, 816, 1958
44. Pincus, G. : Studies on the Biological Activity of Certain 19-Norsteroids in Femal Animals, Endo-crinology 59, 695 (1956)
45. Pincus, G., C.R. Garcia, J. Rock: Fertility Control with Oral Medication, Amer.J.Obstet., Gynec. 75, 1333 (1958)
46. " " Effects of three 19-Norsteroids on Human Ovulation and Menstruation, Amer.J.Obstet. Gynec. 75, 82 (1958)
47. Pots, P. : Auslösung und Unterdrückung einer Ovulation mit Steroidhormonen, Geburtsh. und Frauenheilk. 20, 853 (1960)
48. Pots, P. : Die perorale Wirksamkeit synthetischer Gestagene, Zbl. Gynäk. 79, 529 (1957)
49. Schmidt-Matthiessen, : Das normale menschliche Endometrium, Georg Thieme, Stgt. (1963)

50. Schröder, R. : Anatomische Studien zur normalen und pathologischen Physiologie des menstruellen Zyklus, Arch.Gynäk. 27, 104 (1915)
51. Staemmler, H.J. : Über die postpartale Ovarial-Insuffizienz, Gynaecologia 43, 145 (1958)
52. Stoeckel, W. : Lehrbuch der Gynäkologie, Hirzel, Leipzig (1952)
53. Thuringer, A. : Studies on Cell Division in the Human Epidermis, Anat. Rec. 40, 1 - 13 (1928)
54. Waschke, G. : Beitrag zum Äthyltestosteron- und Äthinyltestosteroneffekt bei verschiedenen Zyklusstörungen, Zbl. Gynäk. 79, 1199 (1957)
55. Winter, G.F. : Über Varianten des Endometriums. Zbl. Gynäk. 143, 86 (1955)
56. Winter, G.F., Pots, F. : Testierung der peroralen Gestagenwirkung von Äthinyl-Nortestosteronacetat, Kl. Wschr. 36, 824 (1958)
57. Ufer, J. : Hormontherapie in der Frauenheilkunde, W. de Gruyter, Berlin (1960)
58. Ufer, J. : Die Pseudoschwangerschaft als Therapieform, Acta endocr. 26, 353 (1957)



LEBENS LAUF

Am 16. Juni 1940 wurde ich als erstes Kind des Prokuristen Dipl.Kfm. Friedrich T r ö g e r und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Mühl, in Mähr. Ostrau geboren.

Nach Kriegsende kamen meine Eltern nach Ellwangen/Jagst in Württemberg. Hier besuchte ich 4 Jahre die Grundschule. Dann absolvierte ich die 9 Klassen des Humanistischen Gymnasiums und bestand 1960 die Reifeprüfung.

Mit dem Sommersemester 1960 begann ich in Würzburg das Medizinstudium. Im Mai 1963 legte ich dort die Ärztliche Vorprüfung ab. In den klinischen Semestern studierte ich in Würzburg, Wien und München.

Die Ärztliche Prüfung schloß ich im August 1966 mit gutem Erfolg ab.

1875

to the fact that the
the same is the case
the same is the case

the same is the case
the same is the case
the same is the case

the same is the case
the same is the case
the same is the case

the same is the case
the same is the case
the same is the case

